

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Berkarić**

**Kritična ishemija ekstremiteta**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Berkarić**

# **Kritična ishemija ekstremiteta**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutrašnje bolesti KBC „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Mislava Vrsalovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## Kratice

ABI	Ankle-Brachial Index, pedobrahijalni indeks
ACC/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
BASIL	Bypass versus Angioplasty in Severe Limb Ischemia
CLI	Critical Limb Ischemia, ktirična ishemija ekstremiteta
CTA	Computed Tomography Angiography
DSA	Digitalna subtrakcijska angiografija
FGF	Fibroblast Growth Factor
HGF	Hepatocyte Growth Factor
MRA	Magnetic Resonance Angiography
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PAD/PAB	Peripheral Artery Disease
PSV	Peak Systolic Volume, vršna brzina protoka
PVR	Pulse Volume Recording, snimanje volumena pulsa
TASC	Trans Atlantic Inter-Society Consensus
TBI	Toe-Brachial Index, indeks palac-nadlaktica
TcPO <sub>2</sub>	Transkutano izmjerena razina kisika
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Wifl	Wound, Ischemia, foot Infection

## SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI .....	1
3. PATOFIZIOLOGIJA KRITIČNE ISHEMIJE EKSTREMITETA.....	4
4. KLINIČKE MANIFESTACIJE KRITIČNE ISHEMIJE EKSTREMITETA.....	5
5. DIJAGNOSTIKA.....	7
5.1. Anamneza i fizikalni pregled.....	7
5.2. Pedobrahijalni indeks .....	7
5.3. Segmentalna mjerenja tlakova .....	9
5.4. Snimanje volumena pulsa (eng. pulse volume recording, PVR).....	10
5.5. Transkutano mjerenje razine kisika (TcPO <sub>2</sub> ) .....	10
5.6. Slikovne tehnike .....	11
5.6.1. Dupleks ultrazvuk.....	11
5.6.2. MR angiografija (MRA) .....	12
5.6.3. CT-angiografija (CTA).....	12
5.6.4. Digitalna suptrakcijska angiografija.....	13
6. KLASIFIKACIJA PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI.....	13
6.1. TASC-klasifikacija.....	13
6.2. Klasifikacija po Fontaineu.....	15
6.3. Klasifikacija po Rutherfordu.....	16
6.4. WIfI klasifikacija (Wound, Ischemia, foot Infection) .....	17
7. MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU KRITIČNE ISHEMIJE EKSTREMITETA .....	19
7.1. Kirurška revaskularizacija umetanjem prenosnice.....	19
7.2. Perkutana intervencija .....	20
7.3. Primarna amputacija.....	21
7.4. Medikamentno liječenje .....	22
7.5. Stimulacija kralježnične moždine.....	22
7.6. Noviji pristupi u liječenju kritične ishemije ekstremiteta – terapijska angiogeneza.....	22
7.6.1. Terapija angiogenetskim faktorima rasta .....	23

7.6.2. Terapija matičnim stanicama koštane srži .....	24
8. PRAĆENJE I PROGNOZA .....	25
9. ZAKLJUČAK .....	26

Literatura

Zahvale

Životopis

# Kritična ishemija ekstremiteta

Maja Berkarić

## SAŽETAK

Kritična ishemija ekstremiteta je krajnji stadij periferne arterijske bolesti i najčešće se prezentira kao jaka bol u ekstremitetu koja se javlja u mirovanju. Njen najveći značaj leži u činjenici da vrlo često vodi ka amputaciji uda u vrlo kratkom vremenskom razdoblju.

Cilj ovog diplomskog rada jest pregled postojeće literature o kritičnoj ishemiji ekstremiteta. Rad se sastoji od nekoliko poglavlja u kojima su razrađene najbitnije odrednice kritične ishemije ekstremiteta.

Uvodno poglavlje donosi definiciju kritične ishemije ekstremiteta i daje osnovne informacije o ovom kliničkom entitetu. Nakon toga izneseni su epidemiološki podaci, a usto su i istaknuti rizični čimbenici koji pridonose nastanku bolesti. Treće poglavlje govori o patofiziološkom tijeku kritične ishemije ekstremiteta, dok se četvrto bavi simptomatologijom kritične ishemije ekstremiteta. Peto poglavlje jedno je od najduljih, a raspravlja o mogućnostima u dijagnostici ove bolesti. Nadalje su iznesene klasifikacije i periferne arterijske bolesti i same kritične ishemije ekstremiteta kao njenog krajnjeg stadija. Središnje poglavlje cijelog rada jest ono o terapijskim mogućnostima u liječenju kritične ishemije ekstremiteta. To poglavlje donosi pregled najnovijih smjernica što se tiče invazivnih zahvata i primjene biološke terapije u liječenju bolesnika sa teškom kritičnom ishemijom ekstremiteta. U posljednjim je poglavljima kratko pregledana diferencijalna dijagnoza ovog stanja, kao i prognoza za pacijente. I na kraju, posljednje poglavlje – zaključak – sumira sve izneseno s posebnim naglaskom na najnovija dostignuća što se tiče kritične ishemije ekstremiteta.

Ključne riječi: periferna arterijska bolest, kritična ishemija ekstremiteta, bol u ekstremitetu, gubitak ekstremiteta, terapijska angiogeneza

# Critical limb ischemia

Maja Berkarić

## SUMMARY

Critical limb ischemia is the end stage of peripheral arterial disease, mostly presenting as severe limb pain. Its greatest significance lies within the fact that it often leads to limb loss in a very short period of time.

The aim of this thesis is to review existing data on critical limb ischemia. It is composed of several chapters, each discussing different key features of the disease.

The introductory chapter provides the definition of critical limb ischemia and general concerns on this topic. Chapter two gives a brief review of current epidemiological facts and risk factors contributing to development of the disease, while the third chapter deals with pathophysiological key points of this state. Furthermore, the fourth chapter revises clinical presentations of critical limb ischemia and the fifth chapter discusses possible options when it comes to diagnostics of the disease. The classification of peripheral arterial disease and critical limb ischemia is reviewed in chapter 6. The latest options in treatment of this state, both surgical and pharmacological, are shown in the fifth chapter, as well as some new treating options such as therapeutic angiogenesis. Differential diagnosis and prognosis are briefly revised in the sixth and seventh chapter. Finally, the last chapter – the conclusion – summarizes key points of all previous chapters, pointing out latest discoveries regarding critical limb ischemia.

Key words: Peripheral arterial disease, critical limb ischemia, limb pain, limb loss, therapeutic angiogenesis



## 1. UVOD

Kritična ishemija ekstremiteta (CLI) definira se kao bol u ekstremitetima koja se zbiva u mirovanju ili kao prijeteci gubitak ekstremiteta koji je uzrokovan ozbiljno kompromitiranim dotokom krvi u zahvaćeni ekstremitet (Hirsch et al., 2006.). To je zapravo krajnji stadij periferne arterijske bolesti (PAD) koji karakteriziraju bol u mirovanju, tkivne ulceracije i gangrena kao posljedica arterijske insuficijencije. PAD je uzrokovan aterosklerozom, a pacijenti s kritičnom ishemijom ekstremiteta tipično imaju kompleksan anatomske supstrat u podlozi bolesti. Pored okluzivne arteriopatie na više razina, ovakvi pacijenti imaju i znatan komorbiditet poput cerebrovaskularnih, srčanih, plućnih i bubrežnih bolesti (Singh et Sharma, 2014.). Nadalje, kritična se ishemija ekstremiteta ne smije zamijeniti za akutnu okluziju distalnoga arterijskog stabla, već se na nju gleda kao na kroničan proces koji se odvija u razdoblju od nekoliko mjeseci ili godina i koji, ako se ne liječi, naposljetku dovodi do gubitka ekstremiteta posljedično nedostatku adekvatnoga protoka krvi i kisika kroz distalni ekstremitet. (Varu et al., 2010.) Stope su amputacija u općoj populaciji s perifernom arterijskom bolesti u opadanju, ali se one i dalje izvode unatoč napretku u revaskularizaciji, dijelom zbog toga što se pacijenti javljaju vaskularnim kirurzima prekasno, i možda još važnije, zbog toga što ne postoji općeprihvaćena definicija ekstremiteta koji se ne može spasiti. (Rowe et al., 2009., Connelly et al. 2001.) Dijagnoza je jednostavna, uporabom vaskularnih ispitivanja, pedobrahijalnog indeksa i široke lepeze slikovnih modaliteta, dok u terapiji postoji nekoliko mogućih pravaca kretanja.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

Prema nekim izvješćima, ukupna je prevalencija periferne arterijske bolesti donjega uda u svijetu 3 – 12 %, dok se sama kritična ishemija ekstremiteta javlja u 1 do 2 % pacijenata s PAD-om koji su stariji od 50 godina (Hirsch et al., 2006.).

Da bi se kritična ishemija ekstremiteta mogla shvatiti u pravome smislu, nužno je imati na umu da je ona krajnja točka u patološkome procesu koji nazivamo periferna arterijska bolest, a koji započinje aterosklerozom velikih i srednje velikih krvnih žila. Prema tome, razumljivo je da su rizični čimbenici za nastanak kritične ishemije ekstremiteta identični onima za nastanak ateroskleroze, tj. periferne arterijske bolesti. Dakle, dobro poznati rizični čimbenici koji pogoduju nastanku ateroskleroze – poput dobi, spola, nasljeđa, pušenja, hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije, metaboličkoga sindroma i homocisteinemije – igraju važnu ulogu i u patofiziologiji kritične ishemije ekstremiteta. Što se tiče spola kao rizičnoga čimbenika, već se tradicionalno navodi da je PAD učestaliji u muškaraca nego u žena. Međutim, nekoliko je studija pokazalo drukčije rezultate. U populacijskim studijama koje su proveli Brevetti i suradnici 2008., Meadows i suradnici 2009. i Allison i suradnici 2007., pokazalo se da je prevalencija PAD-a u žena u najmanju ruku jednaka kao u muškaraca u svim dobnim skupinama, s tim da se čak povećava u žena starijih od 70 godina u odnosu na muškarce iste dobi (Brevetti et al., 2008., Meadows et al., 2009., Allison et al., 2007.). U studiji provedenoj u Švedskoj, u populaciji između 60 i 90 godina starosti, za dijagnozu PAD-a koristilo se isključivo pedobrahijalnim indeksom. U toj se studiji pokazalo da, po tom kriteriju, žene u usporedbi s muškarcima imaju veću učestalost kritične ishemije ekstremiteta (žene 1.5 %, muškarci 0.8 %) (Sigvant et al., 2007.).

Nadalje, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) u svojim je smjernicama za PAD (Rooke et al, 2013.) identificiralo sljedeće rizične čimbenike za nastanak periferne arterijske bolesti donjega ekstremiteta:

- Dob  $\geq 70$  godina
- Dob između 50 i 69 godina u kombinaciji s dijabetesom i pušenjem u osobnoj anamnezi
- Dob između 40 i 49 godina u kombinaciji s dijabetesom i najmanje jednim od rizičnih faktora za aterosklerozu
- Simptomi koji se javljaju u nogama i sugeriraju klaudikaciju u naporu ili ishemičnu bol u mirovanju

- Nenormalan puls pri fizikalnome pregledu vaskularnih struktura donjega ekstremiteta
- Poznata ateroskleroza na drugoj lokalizaciji (koronarne krvne žile, karotidne arterije, renalne arterije)

Nekoliko velikih studija procijenilo je incidenciju i prevalenciju tih faktora, samih ili u kombinaciji, u pacijenata s PAD-om.

U Sjedinjenim Američkim Državama provedena je studija (The Health Professionals Follow-up Study) koja je u razdoblju od 1986. do 2011. godine pratila 44 985 muškaraca bez poznate kardiovaskularne bolesti. U toku studije, u 537 pacijenata ustanovljena je periferna arterijska bolest. Svaki od rizičnih čimbenika (pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes tip 2) bili su, nakon prilagodbe rizičnih čimbenika i čimbenika zabune, znatno i neovisno jedan o drugome povezani s povećanim rizikom za nastanak PAD-a. Muškarci bez ijednog rizičnog čimbenika imali su niži rizik od PAD-a u usporedbi s ostalim muškarcima u kohorti (omjer ugroženosti 0.23, 95 % interval pouzdanosti 0.14 – 0.36). Populacijski pripisivi rizik za ova četiri faktora bio je 75 %. (Joosten et al., 2012.)

Slično tome, jedna je studija procjenjivala podatke iz NHANES ankete (National Health and Nutrition Examination Survey) provedene u SAD-u i tom su prilikom određeni kumulativni efekti poznatih rizičnih čimbenika za PAD. Oni su dob, spol, rasa/etnička pripadnost, hipertenzija, dijabetes, kronična bubrežna bolest i pušenje. Pokazalo se da se vjerojatnost nastanka PAD-a povećava prisutnošću svakoga dodatnoga rizičnog čimbenika. Jedan rizični čimbenik nije znatnije povećavao rizik, dok se uz prisutnost dvaju ili triju rizičnih čimbenika, rizik povećava četverostruko, tj. deseterostruko. Pušenje je rizični čimbenik koji donosi najveće povećanje rizika za obolijevanje od PAD-a. Što se tiče rase i etničke pripadnosti, zabilježena je povećana učestalost PAD-a u žena i pripadnika crne rase nehispanskoga podrijetla, što se povezuje s većom učestalošću pušenja u tim skupinama (Eraso et al., 2012.).

### 3. PATOFIZIOLOGIJA KRITIČNE ISHEMIJE EKSTREMITETA

Kritična ishemija ekstremiteta je obično uzrokovana opstruktivnom aterosklerotskom bolešću, iako može biti uzrokovana i ateroembolima ili tromboembolima, vaskulitisima, in situ trombozom povezanom s hiperkoagulabilnim stanjima, trombangitis obliteransom ili traumom. Neovisno o etiologiji, patofiziologija CLI-ja je kroničan i složen proces koji se zbiva kako na mikrovaskularnoj i makrovaskularnoj razini, tako i na okolnom tkivu.

Prvotni odgovor na ishemiju su angiogeneza i arteriogeneza, čime se povećavaju postojeće kolaterale u svrhu što bolje prokrvljenosti kritično ishemičnog uda. Kada ti odgovori postanu nedostadni u opskrbljivanju uda dovoljnom količinom kisika, arteriole se maksimalno dilatiraju i postanu neosjetljive na daljnje vazodilatacijske stimuluse. Ovaj se fenomen naziva vazomotorna paraliza i smatra se posljedicom kronične izloženosti vazorelaksirajućim čimbenicima. Dodatno, krvne žile u pacijenata s CLI-jem stanjenog su zida, smanjenog poprečnog presjeka i smanjenog omjera zida i lumena. Ove promjene zajedno dovode do edema. Činjenica da pacijenti s CLI-jem često drže ud u visećem položaju (npr. puštaju da noga visi pored kreveta) kako bi si olakšali bol, u kombinaciji sa slabom vazomotornom kontrolom, dodatno pogoršava nastali edem. Sam edem povećava i hidrostatski tlak na distalne dijelove ekstremiteta, što u konačnici rezultira dodatnim pritiskom na ionako kompromitirane kapilare i pogoršanjem difuzije hranjivih tvari u tkivo.

Mikrovaskularna disfunkcija dodatno pogoršava stanje. U normalnim uvjetima, endotel štiti integritet krvne žile modulirajući vaskularni tonus, kontrolirajući vaskularnu permeabilnost i djelujući antitrombotski. Kronična ishemija remeti funkciju endotela. Spomenuta endotelna disfunkcija dovodi do mikrotromboze u kapilarama i pogoršava edem. Nadalje, trauma endotela dovodi i do povećanog stvaranja slobodnih radikala kisika, neprikladne aktivacije trombocita i adhezije leukocita, što sve dovodi do formacije mikrotromba. Krajnji rezultat je ometena i neučinkovita izmjena kisika na kapilarnoj razini.

Iako mnogi pacijenti imaju koristi od ponovne uspostave protoka (revaskularizacije) koja je nužna za cijeljenje rana i spašavanje ugroženog uda, ne

znači da će jednostavna uspostava protoka na makrovaskularnoj razini obrnuti prethodno spomenute procese. Naime, ponovna uspostava protoka može dovesti do reaktivne hiperemije koja dalje pogoršava ionako kompleksan problem (Varu et al., 2010.).

#### **4. KLINIČKE MANIFESTACIJE KRITIČNE ISHEMIJE EKSTREMITETA**

Prema smjernicama za upravljenje PAD-om koje je 2005. godine izdao American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), distribucija je kliničke prezentacije PAD-a u pacijenata starijih od 50 godina sljedeća:

- Asimptomatska – 20 – 50 %
- Atipična bol u nozi – 40 – 50 %
- Klasična klaudikacija – 10 – 35 %
- Kritična ishemija ekstremiteta – 1 – 2 %

Dakle, u većine pacijenata periferna se arterijska bolest prezentira u svome asimptomatskom obliku ili kao atipična bol u nozi, dok na kritičnu ishemiju ekstremiteta otpada svega 1 – 2 % svih pacijenata s PAD-om.

Kada je ishemija u ekstremitetu tolika da više ne mogu biti zadovoljene potrebe mirujućih mišića i ostalih tkiva za kisikom i hranjivim tvarima, dolazi do boli u mirovanju. Tipično je lokalizirana u prednjem dijelu stopala i nožnim prstima i često je otporna na terapiju analgeticima. Bol pogoršava eleviranje uda, dok je ona olakšana kad noga visi pored kreveta. Isto tako, iako zvuči paradoksalno, hodanje olakšava bol, a objašnjenje leži u činjenici da gravitacija svojim djelovanjem poboljšava perfuziju ekstremiteta. Kronična redukcija protoka krvi u ekstremitetu također može dovesti i do neuropatske boli koja se tipično opisuje kao lupanje, žarenje ili trgajuća bol. Napredovanjem ishemije dolazi do nastanka trofičkih promjena kože i na kraju do gangrene prstiju ili cijelog stopala. Ulkusi na stopalima koji teško cijele počinju kao jedva primjetne male ozljede koje ne zarastaju upravo zbog poremećaja u opskrbi krvlju. Ovakve su rane podložne infekcijama i mogu napredovati do kliničke slike osteomijelitisa. Ishemični su ulkusi tipično smješteni na krajevima arterijskoga stabla,

dakle na vrhovima prstiju i između njih. Isto tako, često se pronalaze i na mjestima pritiska, primjerice na lateralnome maleolu i na glavicama metatarzalnih kostiju. Izgledom su lezije suhe, izbočene, bolne, ali slabo krvare. Ishemički su ulkusi obično udruženi s ostalim znakovima kronične ishemije poput bljedoće, gubitka kožnih adneksa i promjenama na noktima. Pored ishemičnih ulkusa, pacijenti mogu razviti i suhu ili vlažnu gangrenu prstiju, prednjega ili stražnjeg dijela stopala. ([http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search\\_result&search=Critical+limb+ischemia&selectedTitle=5~33](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=Critical+limb+ischemia&selectedTitle=5~33))

Pacijenti s kliničkom slikom kritične ishemije ekstremiteta u neposrednome su riziku za njegov gubitak. U 25 % slučajeva nužna je amputacija, a procjenjuje se da je isti toliki postotak pacijenata pod rizikom za neki drugi kardiovaskularni incident u razdoblju od godine dana nakon postavljanja dijagnoze (Wolfe & Wyatt, 1997., Hirsch et al., 2001.).

Što se tiče trajanja bolesti, akutnom ishemijom ekstremiteta naziva se nagli pad perfuzije ekstremiteta koji se zbiva u vremenskome roku od dva tjedna. Nasuprot tome, ishemične tegobe koje traju dulje od dva tjedna jesu obilježje kronične ishemije ekstremiteta. (Norgren et al., 2007.)



Slika 1. Ishemični ulkus pete (preuzeto sa <http://www.stemcellclinic.com/main-en/klinika/kletochnaya-terapiya/kriticheskaya-ishemiya-nizhnix-konechnost/?lang=en>)

## 5. DIJAGNOSTIKA

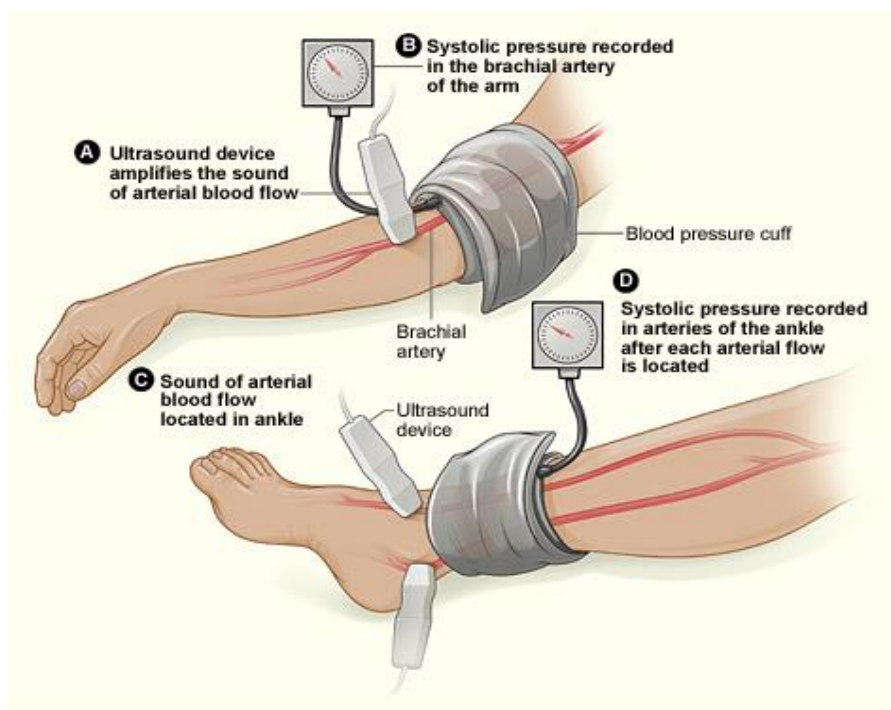
### 5.1. Anamneza i fizikalni pregled

Dijagnostika CLI-ja uobičajeno počinje anamnezom. Bol u mirovanju i gubitak tkiva (ulceracije, gangrena) po definiciji jesu obilježja CLI-ja. Kad uz njih postoji i pozitivna anamneza rizičnih čimbenika (pušenje, dijabetes, hiperlipidemija, hipertenzija, dob), dijagnoza CLI-ja vrlo je vjerojatna. U fizikalnome pregledu potrebno je izmjeriti krvni tlak na obje ruke, procijeniti periferne arterijske pulseve i eventualnu prisutnost vaskularnih šumova nad ilijačnim krvnim žilama te se orijentirati o neurološkome statusu ekstremiteta. Koža je oboljeloga ekstremiteta hladna, tanka, suha, sjajna i bez dlačica. Vaskularna ispitivanja u pacijenata s PAD-om otkrivaju teško palpabilne ili odsutne periferne pulseve ispod razine stenoze uz auskultatorno čujan šum nad stenozom. Sva je vaskularna ispitivanja najbolje učiniti nakon što pacijenti miruju 15 minuta i nakon što se dovoljno ugriju ([http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search\\_result&search=Critical+limb+ischemia&selectedTitle=5~33](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=Critical+limb+ischemia&selectedTitle=5~33)).

### 5.2. Pedobrahijalni indeks

Za kvantitativnu ocjenu periferne arterijske bolesti koristi se pedobrahijalni indeks (eng. ankle-brachial index, ABI). To je jednostavan, jeftin i neinvazivan test koji se lako može učiniti uz krevet svakoga bolesnika. ABI se izračunava tako što se podijeli najviši sistolički tlak izmjeren na arterijama gležnja s najvišim sistoličkim tlakom izmjerenim na nadlakticama. Vrijednost sistoličkoga tlaka nad arterijama gležnja dobiva se tako što se manžeta tlakomjera omota oko gležnja i napuše se do razine na kojoj ultrazvučna sonda, koja na arterijama distalno od manžete mjeri protok krvi, više ne registrira signale. Tada se zrak iz manžete polako otpušta i u trenutku kada je pritisak manžete takav da ga tlak u krvnoj žili može nadvladati, ultrazvučna sonda detektira protok u krvnoj žili i tada se zabilježi vrijednost

sistoličkog krvnog tlaka. Mjerenje je potrebno izvesti na obje noge i to nad obim arterijama gležnja – a. dorsalis pedis i a. tibialis posterior, jednako kao i na obim nadlakticama. Za izračun se uzimaju najviše izmjerene vrijednosti sistoličkoga tlaka.



Slika 2. Mjerenje tlakova na ekstremitetima pri izračunavanju ABI-ja (izvor: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Pad\\_abi.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Pad_abi.jpg))

Normalne vrijednosti ABI-ja su 0.9 – 1.3 jer je tlak na gležnjevima u normalnim uvjetima veći od onog na nadlakticama.  $ABI > 1.3$  može sugerirati kalcifikaciju krvnih žila. ABI manji od 0.9, uz prisutne simptome, znači dijagnozu periferne arterijske bolesti, dok se ABI između 0.4 i 0.9 povezuje sa značajnom klaudikacijom. Za kritičnu ishemiju ekstremiteta indikativan je  $ABI < 0.4$ .

Nizak ABI povezan je s višim rizikom koronarne bolesti, moždanog udara, tranzitornih ishemijskih ataka, bubrežne insuficijencije i smrtnosti općenito (Kuller et al. 1995., Vogt et al. 1993., Resnick et al. 2004., Murabito et al. 2003., O'Hare et al. 2005.).

U bolesnika s dijabetesom pouzdaniji je indikator perfuzije ekstremiteta indeks palac – nadlaktica (eng. toe-brachial index, TBI). Izvodi se slično kao i mjerenja tlaka



za izračun ABI-ja, samo što se manžeta umjesto oko gležnja stavlja oko nožnoga palca (ili drugih nožnih prstiju), a umjesto ultrazvučne sonde, koristi se fotoelektroda koja se postavlja na kraj prsta i koja bilježi fotopletizmografske arterijske valove koristeći infracrvenu svjetlost. Infracrvena svjetlost prenosi se do površinskih slojeva kože, reflektira se, a refleksiju bilježi senzor u fotoelektrodi. Signal je proporcionalan količini eritrocita u kožnoj cirkulaciji. Analogno mjerenjima kod ABI-ja, manžeta se na palcu napuhuje dok se arterijski val ne izravna, a zatim polagano ispuhuje dok se ne pojavi osnovni valni obrazac. Zabilježena se vrijednost sistoličkoga tlaka podijeli s vrijednošću zabilježenom na arterijama nadlaktice i na taj se način dobiva TBI ([http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search\\_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150), posljednji pristup 23.4.2015.).

### **5.3. Segmentalna mjerenja tlakova**

Nakon određivanja pedobrahijalnog indeksa, razina i proširenost bolesti može se procijeniti mjerenjem tlakova na pojedinim segmentima noge. Mjerenja se izvode u laboratorijima za vaskularna ispitivanja koristeći se posebnom opremom. Nakon što je ispitanik ležao u položaju na leđima 15 minuta, tri ili četiri manžete postavljaju se na različite razine na ekstremitetu. Ako se koristimo tehnikom s tri manžete, onda se one postavljaju iznad i ispod koljena te na gležanj. U tehnici s četiri manžete zapravo se radije koriste dvije uže manžete za natkoljenicu nego jedna široka i na taj se način može razlučiti bolest aortoilijskih krvnih žila od bolesti površinskih femoralnih arterija (Heinz et al. 1978.). Kao i pri izračunavanju ABI-ja, i u segmentalnim se mjerenjima dobivena vrijednost stavlja u omjer s najvišim izmjerenim tlakom na nadlakticama kako bi se dobio indeks za svaku od razina.

Redukcija tlaka od 20 mmHg ili više indikativna je za leziju koja ograničava protok ako je prisutna razlika tlakova ili između susljednih segmenata iste noge ili između istih razina obiju noga. Dobro razvijena kolateralna cirkulacija može ublažiti gradijent tlaka i na taj način sakriti hemodinamski značajnu leziju. Uzastopna značajna opadanja (>20 mmHg) tlaka u istom ekstremitetu sugeriraju prisutnost bolesti na više razina. Ako su promjene indeksa od jednog do drugog ispitivanja veće

od 0.15, smatra se da bolest napreduje ([http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search\\_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150), posljednji pristup 23.4.2015.).

#### **5.4. Snimanje volumena pulsa (eng. pulse volume recording, PVR)**

Kod ovog se mjerenja također koriste manžete koje se postavljaju na određene razine ekstremiteta, ali s tom razlikom da se napuhuju do određene mjere. Promjene volumena ispod manžete registriraju se kao promjene tlakova u samoj manžeti, koje se detektiraju pomoću transduktora tlaka i pretvaraju u električni signal kako bi se na kraju signali pretvorili u analognu krivulju pulsa (PVR). Normalna krivulja pulsa sastoji se od sistoličke uzlazne linije s oštrim sistoličkim vrškom nakon koje slijedi silazna krivulja koja sadrži istaknuti usjek. Alteracije u izgledu i amplitudi krivulje pulsa govore za proksimalnu arterijsku opstrukciju. Stupanj tih promjena korelira sa stupnjem bolesti (Darling et al., 1972.; Kempczinski 1982.). U kritičnoj ishemiji ekstremiteta amplituda je krivulje pulsa otupjela.

#### **5.5. Transkutano mjerenje razine kisika (TcPO<sub>2</sub>)**

Transkutano mjerenje razine kisika daje dodatne informacije o lokalnoj tkivnoj perfuziji. Te se vrijednosti koriste pri procjeni sposobnosti cijeljenja ulkusa donjih ekstremiteta i mjesta amputacije.

Elektrode od platine postavljaju se na prsni koš i na noge ili stopala. Koristi se parcijalni tlak kisika na nozi ili stopalu ili omjer parcijalnih tlakova noge i prsnog koša. Normalna vrijednost na stopalu je 60 mmHg, a normalni omjer noga/prsni koš je 0.9 (Bowers et al., 1993.; Bryne et al., 1984.). Lokalni edem, temperatura kože, emocionalno stanje (simpatička vazokonstrikcija), upala i neki farmakološki agensi mogu umanjiti značenje testa.

Razina TcPO<sub>2</sub> koja je važna za cijeljenje rana još je uvijek upitna. Općeprihvaćeno je da, u odustnosti dijabetesa i tkivnog edema, rane cijele pri parcijalnome tlaku kisika većem od 40 mmHg (Arsenault et al., 2011.). U pacijenata s dijabetesom potrebna je viša vrijednost parcijalnoga tlaka kisika kako bi ulkusi zacijelili. Pacijenti s vrijednostima parcijalnog tlaka kisika manjima od 20 mmHg kritično su ishemični i za cijeljenje rana nužno je učiniti revaskularizaciju. ([http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search\\_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150), posljednji pristup 23.4.2015.)

## **5.6. Slikovne tehnike**

Svrha slikovnih tehnika u pacijenata s CLI-jem procjena je anatomske lokacije, morfologije i proširenosti bolesti kako bi se odredila prikladnost za revaskularizaciju.

### **5.6.1. Dupleks ultrazvuk**

Ultrazvuk je temeljni oslonac u prikazivanju vaskularne patologije, posebice kada se govori o prikazivanju lokacije i proširenosti bolesti krvnih žila, morfologiji lezija i njihovu utjecaju na arterijsku hemodinamiku. Pretraga se temelji na odašiljanju ultrazvučnih valova u tkivo, a potom registriranju reflektiranih valova, na temelju čega se stvara slika. Prednosti su ultrazvuka neinvazivnost, bezbolnost, sigurnost, mogućnost češćega ponavljanja pretrage, niža cijena usluge i mobilnost. Pretragom se ne koristi ionizacijsko zračenje niti kontrastne otopine, čime su izbjegnute po bolesnika potencijalno opasne komplikacije (Schwartz et al., 2009.). U rutinskoj su uporabi dva načina prikazivanja: B prikaz i Doppler prikaz. Kombinacijom doplerskog i B prikaza dobiva se dupleks ultrazvuk. Hemodinamika se procjenjuje mjerenjem vršne sistoličke brzine (peak systolic volume, PSV) i omjera PSV-a u razini opstrukcije i iznad nje i uspoređujući ih sa susjednim uzvodnim segmentom, zatim procjenom prisutnosti ili odsutnosti turbulencije te procjenom ušćuvanosti pulsatilnosti. Smatra se da omjer PSV-a veći od 2:1 ukazuje na stenozu veću od 50

%, omjer veći od 4:1 na stenozu veću od 75 %, a omjer PSV-a veći od 7:1 na stenozu veću od 90 % (Deutsche Gesellschaft für Angiologie, 2009.).

### **5.6.2. MR angiografija (MRA)**

MRA jest također neinvazivna dijagnostička metoda koja uključuje niz tehnika snimanja kojima se prikazuju krvne žile različitih dijelova tijela s intravenskom primjenom paramagnetnoga kontrastnog sredstva (kelati gadolinija) ili bez nje. Glavna je prednost MRA u odnosu na CTA da se kod pretrage ne koristi ionizirajuće zračenje i da su alergijske reakcije na paramagnetna kontrastna sredstva znatno rjeđe nego na jodna kontrastna sredstva. Negativne strane MRA su da je prostorna rezolucija magnetne rezonancije slabija od kompjutorizirane tomografije što otežava prikaz krvnih žila uskoga lumena, cijena pretrage je razmjerno visoka, a dugo je i trajanje same pretrage. Magnetnom rezonancijom ne prikazuju se kalcifikacije koje, za razliku od CT-angiografije ne otežavaju prikaz prohodnoga lumena arterije. Kontraindikacije za MRA metalna su strana tijela u pacijentu, izuzev implantata rađenih od titana. CTA je znatno brža i dostupnija metoda od MRA u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Pavić, 2015.).

### **5.6.3. CT-angiografija (CTA)**

CT-angiografija postaje sve atraktivnija zbog brzoga tehnološkog napretka. Skraćeno vrijeme pretrage, tanji rezovi i veća prostorna rezolucija omogućuju snimanje cijeloga vaskularnog stabla u kratkom vremenu sa sve manjom i manjom dozom intravenskog kontrasta i radijacije. (Cao et al., 2011.) Dobiven velik broj presjeka iz jednog skeniranja može se računalno rekonstruirati u visokokvalitetnu 2D ili 3D sliku kontrastom obojenih krvnih žila.

#### **5.6.4. Digitalna suptrakcijska angiografija**

DSA je pretraga koja se odlikuje boljom slikovnom vizualizacijom arterijskoga stabla i mogućnošću izvođenja istodobnoga intervencijskog zahvata (Pavić, 2015.). Za izvođenje pretrage pacijente je potrebno hospitalizirati, a sam postupak, u usporedbi s drugim, neinvazivnim postupcima, nosi nešto veći rizik od lokalnih komplikacija, poput nastanka hematoma i A-V fistula na mjestu punkcije ili sistemnih komplikacija koje su posljedica nefrotoksičnosti jednoga kontrastnog sredstva. U bolesnika s perifernom arterijskom bolešću angiografija predstavlja najegzaktniju dijagnostičku metodu kojom se prikazom stenoza, okluzija, ulceroznih plakova koji se prikazuju kao defekti punjenja te dilatacije arterije, može točno odrediti lokalizacija, zahvaćenost i karakteristike arterijske bolesti (Pavić, 2015.).

### **6. KLASIFIKACIJA PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI**

Pri razmatranju potrebe revaskularizacije donjega uda mora se uzeti u obzir relativni rizik intervencije u odnosu na pacijentovo stanje, očekivano poboljšanje stanja, dugotrajnost učinka same intervencije i produljenje očekivanoga trajanja života (Norgren et al. 2007.). Stupnjevanje simptoma periferne arterijske bolesti i anatomske lokalizacije lezija odgovornih za te simptome jest objektivna mjera koja služi za kliničko praćenje bolesnika i, još važnije, olakšava uspoređivanje među kliničkim studijama.

#### **6.1. TASC-klasifikacija**

Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC II) klasificira aterosklerotsku bolest donjega ekstremiteta prema anatomskej distribuciji, broju i prirodi lezija (stenoza ili okluzija) te prema ishodima učinjenih intervencija. Tip A lezije imaju izvrsnu prognozu nakon endovaskularne terapije. Tip B lezije imaju dobru prognozu

nakon endovaskularnoga zahvata, osim ako nije potrebna otvorena revaskularizacija zbog druge lezije u istom anatomskom području. Lezije tipa C imaju bolje dugoročne rezultate ukoliko se primijeni otvorena revaskularizacija. Kod ovog tipa lezija endovaskularni se zahvat izvodi samo ukoliko pacijent ne može podnijeti kirurški zahvat. Kirurški je zahvat terapija izbora kod lezija tipa D koje daju slab odgovor na endovaskularni zahvat ([http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search\\_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35](http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35), posljednji pristup 23.4.2015.)

Tablica 6.1. Morfološka klasifikacija ilijačnih lezija

<p><b><u>TASC tip A ilijačne lezije</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Izolirana stenoza kraća od 3 cm zajedničke ili vanjske ilijačne arterije (unilateralno ili bilateralno)</li> </ul>
<p><b><u>TASC tip B ilijačne lezije</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Izolirana stenoza dužine od 3 do 10 cm koja ne zahvaća zajedničku femoralnu arteriju.</li> <li>Dvije stenozе kraće od 5 cm u zajedničkoj ilijačnoj ili vanjskoj ilijačnoj arteriji koje ne zahvaćaju zajedničku femoralnu arteriju.</li> <li>Unilateralna okluzija zajedničke ilijačne arterije</li> </ul>
<p><b><u>TASC tip C ilijačne lezije</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bilateralna lezija dužine od 5 do 10 cm zajedničke ilijačne ili vanjske ilijačne arterije koja ne zahvaća zajedničku femoralnu arteriju.</li> <li>Unilateralna okluzija vanjske ilijačne arterije koja ne zahvaća zajedničku femoralnu arteriju.</li> <li>Unilateralna stenoza vanjske ilijačne arterije koja zahvaća zajedničku femoralnu arteriju.</li> <li>Bilateralna okluzija zajedničke ilijačne arterije</li> </ul>
<p><b><u>TASC tip D ilijačne lezije</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Difuzne, multiple unilateralne stenozе koje zahvaćaju zajedničku ilijačnu, vanjsku ilijačnu i zajedničku femoralnu arteriju (obično u dužini većoj od 10 cm).</li> <li>Unilateralna okluzija koja zahvaća obje zajedničke ilijačne arterije ili vanjsku ilijačnu</li> </ul>

arteriju.

- Bilateralna okluzija vanjske ilijačne arterije.
- Difuzna bolest koja zahvaća aortu i obje ilijačne arterije.
- Ilijačne stenoze u bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte ili lezije koje zahtijevaju aortnu ili ilijačnu kirurgiju

\* izvor: Banfić Lj. Dijagnostika i liječenje obliterirajuće aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta, hrvatsko izdanje. Zagreb, 2007.

Tablica 6.2. Morfološka klasifikacija femoropoplitealnih lezija

**TASC tip A femoropoplitealnih lezija**

- Izolirana stenoza kraća od 3 cm u superficijalnoj femoralnoj ili poplitealnoj arteriji.

**TASC tip B femoropoplitealnih lezija**

- Izolirana stenoza dužine od 3 do 10 cm koja ne zahvaća distalni dio poplitealne arterije.
- Teško kalcificirana lezija do 3 cm dužine
- Multiple lezije, svaka kraća od 3 cm (stenoze ili okluzije).
- Izolirane ili multiple lezije u odsutnosti kontinuiranog tibijalnog protoka kojim bi se omogućio utok distalnoga premoštenja

**TASC tip C femoropoplitealne lezije**

- Izolirana stenoza ili okluzija duža od 5 cm.
- Multiple stenoze ili okluzije, svaka dužine od 3 do 5 cm sa ili bez značajnijih kalcifikata

**TASC tip D femoropoplitelne lezije**

- Potpuna okluzija zajedničke ili površne femoralne arterije ili potpuna okluzija poplitealne arterije i proksimalnoga dijela trifurkacije

\*izvor: Banfić Lj. Dijagnostika i liječenje obliterirajuće aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta, hrvatsko izdanje. Zagreb, 2007.

## 6.2. Klasifikacija po Fontaineu

Dugi niz godina koristi se klasifikacija PAB-e po Fontaineu.

1. stupanj – asimptomatski bolesnici

2. stupanj – bolesnici s intermitentnom klaudikacijom

2a - duga hodna pruga (klaudikacija na udaljenosti većoj od 200 metara)

2b - kratka hodna pruga (klaudikacija na udaljenosti manjoj od 200 metara)

3. stupanj – bolesnici s bolovima u mirovanju ili bolovima koji se javljaju noću

4. stupanj - bolesnici s ishemičkim ulkusom ili gangrenom

([http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search\\_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35](http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35), posljednji pristup 23.4.2015.)

### **6.3. Klasifikacija po Rutherfordu**

U uporabi je i klasifikacija po Rutherfordu.

0. asimptomatski

1. blage klaudikacije

2. umjerene klaudikacije

3. teške klaudikacije

4. ishemički bolovi u mirovanju

5. manji gubitak tkiva

6. veći gubitak tkiva (teški ishemički ulkusi ili gangrena)

([http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search\\_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35](http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35), posljednji pristup 23.4.2015.)



#### 6.4. Wifl klasifikacija (Wound, Ischemia, foot Infection)

Wifl je noviji sustav klasificiranja težine kritične ishemije ekstremiteta i prijetnje za gubitak uda. Pri tome se uzima u obzir opseg gubitka tkiva, vrijednost ABI-ja kao pokazatelja ishemije tkiva i prisutnost znakova infekcije.

Ulkusi:

- 0. Bol u mirovanju; nema rane, ulkusa niti gangrene
- 1. Mali, plitki ulkus na distalnome dijelu noge ili na stopalu, kost se vidi samo na distalnoj falangi (mali gubitak tkiva, moguće je spašavanje uda amputacijom 1 ili 2 prsta)
- 2. Dublji ulkus na distalnome dijelu noge ili na stopalu s vidljivom kosti, tetivom ili zglobovom ili plitki ulkus na peti (veliki gubitak tkiva, potrebna amputacija više od 3 prsta ili transmetatarzalna amputacija)
- 3. Opsežan, duboki ulkus na srednjem ili prednjem dijelu stopala, ulkus koji zahvaća punu debljinu pete, sa ili bez zahvaćanja kalkaneusa (opsežan gubitak tkiva, potrebna kompleksa rekonstrukcija stopala)

Ishemija:

- $ABI > 0.8$ , sistolički tlak na gležnju  $> 100$  mmHg, tlak na palcu/ $TcPO_2 > 60$  mmHg
- $ABI 0.6-0.9$ , sistolički tlak na gležnju  $70-100$  mmHg,  $TP/TcPO_2 40-59$
- $ABI 0.4-0.59$ , sistolički tlak na gležnju  $50-70$  mmHg,  $TP/TcPO_2 30-49$
- $ABI \leq 0.39$ , sistolički tlak na gležnju  $< 50$  mmHg,  $TP/TcPO_2 < 30$

Infekcija:

- 0. Nema simptoma ni znakova infekcije
- 1. Postoji infekcija uz prisutnost najmanje dvaju od sljedećih znakova: lokalna oteklina,  $0.5 - 2$  cm velik eritem oko ulkusa, lokalna osjetljivost ili bol, lokalna toplina, gnojni iscjedak
- 2. Kao stupanj 1, samo što je crvenilo oko ulkusa više od  $2$  cm ili se infekcija širi u dublja tkiva (apsces, osteomijelitis, artritis, fasciitis), bez znakova sistemne infekcije

- 3. Kao stupanj 2, uz prisutne znakove sistemne infekcije

Na osnovi prethodno iznesenog, pacijente se klasificira u 4 kategorije rizika za amputaciju (vrlo nisko, nisko, umjereno i visoko rizičnu skupinu)

([http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(13\)01515-2/fulltext#sec3](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(13)01515-2/fulltext#sec3), posljednji pristup 26.4.2015.)

a, Estimate risk of amputation at 1 year for each combination

	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3		fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

b, Estimate likelihood of benefit of/requirement for revascularization (assuming infection can be controlled first)

	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3		fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

fl, foot Infection; I, Ischemia; W, Wound.

Premises:

1. Increase in wound class increases risk of amputation (based on PEDIS, UT, and other wound classification systems)
2. PAD and infection are synergistic (Eurodiale); infected wound + PAD increases likelihood revascularization will be needed to heal wound
3. Infection 3 category (systemic/metabolic instability): moderate to high-risk of amputation regardless of other factors (validated IDSA guidelines)

Four classes: for each box, group combination into one of these four classes

Very low = VL = clinical stage 1  
 Low = L = clinical stage 2  
 Moderate = M = clinical stage 3  
 High = H = clinical stage 4  
 Clinical stage 5 would signify an unsalvageable foot

Slika 3. Skupine rizika prema WIfI klasifikaciji (preuzeto s <http://www.jvascsurg.org/action/showFullTextImages?pii=S0741-5214%2813%2901515-2>, slobodan pristup)

## **7. MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU KRITIČNE ISHEMIJE EKSTREMITETA**

Kritična ishemija ekstremiteta je po svojoj naravi progresivna bolest koja u konačnici može dovesti do amputacije ekstremiteta. Postoji nekoliko načina na koje se pokušava spasiti ishemični ekstremitet, a izbor intervencije ovisi o opsegu bolesti i općem zdravstvenom stanju bolesnika. Te su intervencije kirurška revaskularizacija umetanjem premosnice, perkutana transluminalna angioplastika i primarna amputacija. Medikamentno se tretiraju čimbenici rizika, a razvijaju se i neki novi pristupi u liječenju ove bolesti.

### **7.1. Kirurška revaskularizacija umetanjem premosnice**

U Ujedinjenom Kraljevstvu provedena je tzv. BASIL-studija (od eng. Bypass versus Angioplasty in Severe Limb Ischemia), randomizirani klinički pokus čiji je cilj bio odrediti imaju li bolesnici s teškom ishemijom ekstremiteta više koristi od primarnoga kirurškog umetanja premosnice ili od primarne perkutane transluminalne angioplastike. Kao pokazatelj uspješnosti intervencije uzeto je ukupno preživljenje bez amputacije u godini dana i na kraju praćenja. Rezultati su pokazali da nema razlike u preživljenju bez amputacije među bolesnicima koji su tretirani primarnim kirurškim revaskularizacijskim zahvatom i onih koji su tretirani primarnom perkutanom transluminalnom angioplastikom. Jedina je razlika među ove dvije vrste zahvata ta da je u bolesnika koji su podvrgnuti kirurškoj revaskularizaciji zabilježen povećan ukupni morbiditet. Međutim, dugoročno gledano, pacijenti koji su podvrgnuti kirurškoj revaskularizaciji umetanjem premosnice imali su bolji ishod što se tiče smrtnosti (Adam et al. 2005.; Bradbury et al., 2010.)

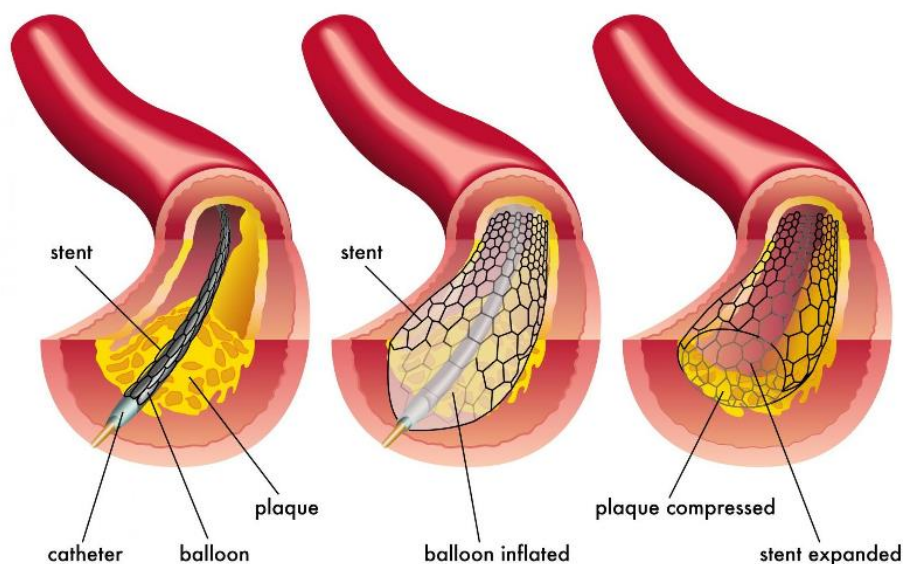
Na osnovi rezultata ovog istraživanja ACC/AHA izdalo je smjernice u kojima preporučuje balon-angioplastiku kao primarnu proceduru u pacijenata koji imaju očekivano trajanje života dvije godine ili manje i koji nemaju prikladnu venu koju bi se moglo iskoristiti kao autologni presadak. Suprotno tome, za pacijente koji imaju očekivano trajanje života dulje od dvije godine ili koji imaju prikladnu venu za revaskularizacijski zahvat, predlaže se primarna revaskularizacija umetanjem autolognog presatka (2011 WRITING GROUP MEMBERS et al., 2011.).

Što se tiče samog postupka kirurške revaskularizacije umetanjem premosnice, treba razlikovati procedure preporučene za aortoilijačnu bolest (dotočnu bolest, eng. *inflow disease*) i one za bolest distalnih arterija (odtočnu bolest, eng. *outflow disease*). Prema ACC/AHA smjernicama, ako postoje i dotočne i odtočne lezije, dotočne lezije su te koje treba tretirati najprije, neovisno o vrsti zahvata koji se izvodi. Ako postoji hemodinamski značajna lezija na objema ilijačnim arterijama, preporučljivo je učiniti aortobifemoralnu premosnicu. Ilijačna endarterektomija, patch-angioplastika ili aortoilijačna, tj. iliofemoralna premosnica preporučljive su kod pacijenata s jednostranom bolešću ili u kombinaciji s femorofemoralnom premosnicom kod pacijenata s obostranom bolešću koji nisu dobri kandidati za ugradnju aortobifemoralne premosnice. U slučaju opsežne aortoilijačne bolesti u pacijenata koji nisu podobni ni za kakvu drugu vrstu zahvata, može se učiniti aksilofemoralno premoštenje. Općenito govoreći, vena saphena magna je najprikladnija vena za uzimanje venskog presatka od kojeg će se učiniti premosnica, posebice za distalna premoštenja. Kada je riječ o distalnoj, odtočnoj bolesti, smjernice nalažu da distalna premosnica započinje na najdistalnijoj arteriji s neprekinutim protokom koja nema stenozu veću od 20 % lumena. Mjesto distalne anastomoze trebalo bi biti na bilo kojoj tibijalnoj ili pedalnoj arteriji koja može omogućiti neprekidni, beskompromisni dotok krvi u distalni dio ekstremiteta. Jedna od mogućnosti je i femoropoplitealno premoštenje koje se radi kad je arteriografski dokazana okluzija površinske femoralne ili proksimalnoga dijela poplitealne arterije (Hirsch et al., 2006.).

## **7.2. Perkutana intervencija**

Perkutana intervencija manje je invazivan zahvat kojemu se mogu podvrgnuti bolesnici s kritičnom ishemijom ekstremiteta. Kao što je već rečeno, perkutana je transluminalna angioplastika terapija izbora u bolesnika koji imaju anamnezu opterećenu komorbiditetom i u kojih očekivano trajanje života nije dulje od jedne do dvije godine. Također se najprije pristupa liječenju najproksimalnijih lezija. Izvodi se na način da se kroz kožu punktira femoralna arterija te se potom u arteriju uvede kateter koji na svojem kraju ima ugrađen balon koji se može napuhati. Kada se dođe

do lezije, balon se napuše i na taj način se proširi lumen arterije, a to se proširenje može dodatno stabilizirati umetanjem stenta. Na taj se način ponovno uspostavlja protok krvi u distalne dijelove ishemičnoga uda. Još jedna opcija je da se učini subintimalna rekanalizacija. Taj zahvat također započinje punkcijom arterije i umetanjem vodilice, ali razlika prema perkutanoj transluminalnoj angioplastici je ta da se lezija zapravo zaobilazi tako što vodilica probuši stijenku arterije na mjestu lezije do u subintimalni prostor, stvarajući pritom sekundarni lumen u koji se kateterom ubaci balon. Balon se dilatira i na taj način nastane novi kanal za dotok krvi koji je paralelan sa starim, stenotičnim lumenom.



Slika 4. Angioplastika (preuzeto sa <http://www.singaporemedicalclinic.com/arterial-diseases-treatment/Critical-Limb-Ischemia-Treatment>)

### 7.3. Primarna amputacija

Iako su razvijene moderne tehnike za spašavanje ishemičnih ekstremiteta, 25 % pacijenata ipak će morati pristupiti primarnoj amputaciji ishemičnoga uda. Faktori koji povećavaju rizik od amputacije su teška nekroza stopala, fleksijske kontrakture koje se ne mogu ispraviti, pareza ekstremiteta, bol u mirovanju, sepsa i skraćeno očekivano trajanje života zbog komorbiditeta (Hirsch et al., 2006.). U slučajevima kad je prisutna opsežna nekroza i infekcija u dubokim tkivima noge, a kada su pacijenti u relativno dobru stanju, bolja je opcija primarna amputacija ispod koljena zbog toga

što će s odgovarajućom protezom takvi bolesnici imati znatno bolju kvalitetu života. Suprotno tome, u bolesnika koji su u težem stanju i ne mogu brinuti sami o sebi, bolji je izbor primarna amputacija iznad koljena.

#### **7.4.    Medikamentno liječenje**

Medikamentnim se liječenjem najviše koristimo za suzbijanje utjecaja rizičnih čimbenika. Antitrombocitna terapija (acetilsalicilna kiselina 75 – 300 mg) smanjuje rizik od srčanoga i moždanog udara i vaskularnih incidenata općenito. Regulacija tlaka, lipida i glikemije od najvećeg su značenja u ovakvih pacijenata. Također je nužan i potpuni prestanak pušenja.

#### **7.5.    Stimulacija kralježnične moždine**

Stimulacija kralježnične moždine predložena je kao alternativa amputaciji u pacijenata s teškom kritičnim ishemijom ekstremiteta. Ona uključuje ugradnju stimulirajućih elektroda na razini L3 – L4. Pokazalo se da ima blagotvoran učinak u olakšavanju boli i da pridonosi smanjenju stope amputacija. Unatoč tome, metoda nije ušla u širu primjenu zbog visokih troškova i mogućih ozbiljnih komplikacija (Ubbink et Vermeulen, 2006.)

#### **7.6.    Noviji pristupi u liječenju kritične ishemije ekstremiteta – terapijska angiogeneza**

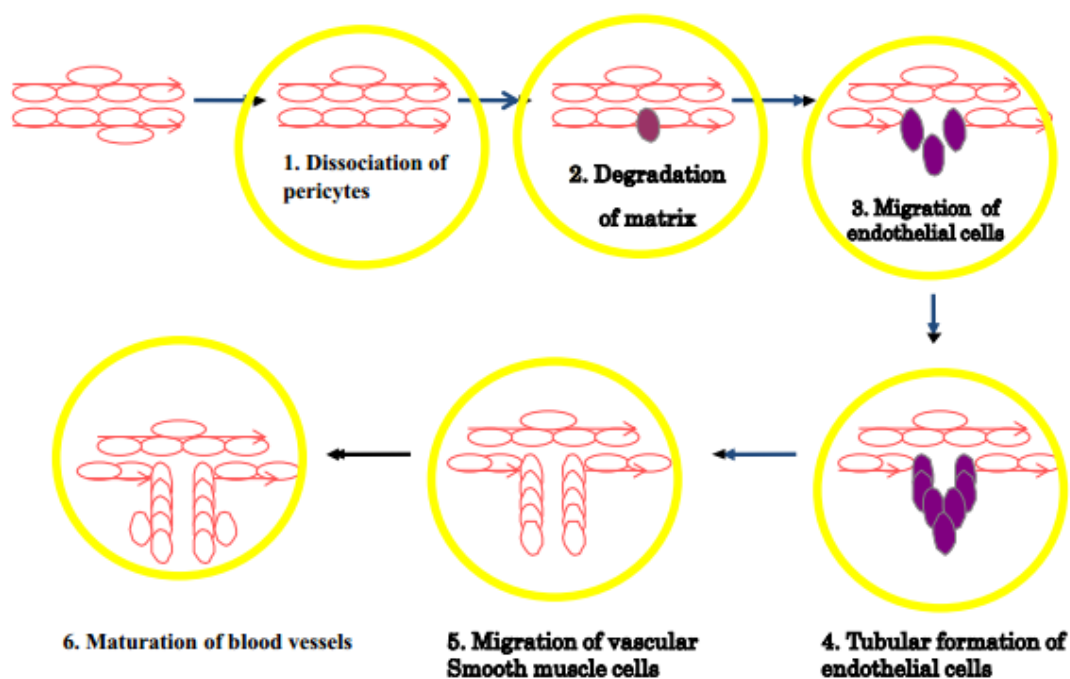
Jedan od novijih pristupa liječenju kritične ishemije ekstremiteta jest stimulacija angiogeneze koja se postiže primjenom vaskularnih faktora rasta ili implantacijom autolognih mononuklearnih stanica koštane srži. Slične rezultate u liječenju kritične ishemije ekstremiteta daju i intramuskularne injekcije faktora rasta granulocitnih kolonija. Pacijenti pogodni za takvu terapiju upravo su oni kod kojih su iscrpljene sve ostale terapijske mogućnosti ili oni koji uopće nisu pogodni za ostale načine liječenja, poglavito zbog opsežnog komorbiditeta, teške bolesti tibijalnih arterija ili zbog

neadekvatnih autolognih venskih presadaka. Cilj je terapijske angiogeneze u najvećoj mogućoj mjeri odgoditi amputaciju ekstremiteta.

Istraživanja terapijske angiogeneze još su uvijek u tijeku. Dosada su eksperimenti na životinjskim modelima pokazali povoljan učinak terapije vaskularnim čimbenicima rasta i matičnim stanicama na simptomatologiju kritične ishemije ekstremiteta, međutim, potrebno je dovršiti započeta klinička ispitivanja kako bi se taj učinak u cijelosti potvrdio i na ljudima.

### 7.6.1. Terapija angiogenetskim faktorima rasta

Osnovni princip djelovanja angiogenetskih čimbenika rasta jest stimulacija angiogeneze. Angiogeneza je proces stvaranja novih krvnih žila iz već postojećih zrelih endotelnih stanica. Ideja primjene ovakve vrste terapije u bolesnika s kritičnom ishemijom ekstremiteta je ta da novostvorene krvne žile i posljedični povećani dotok krvi kronično ishemičnom tkivu donose prijeko potreban kisik i hranjive tvari, čime se smanjuju simptomi bolesti – bol u mirovanju biva ublažena, a tkivne ulceracije počinju cijeljeti.



Slika 5. Inicijacija angiogeneze HGF-om.

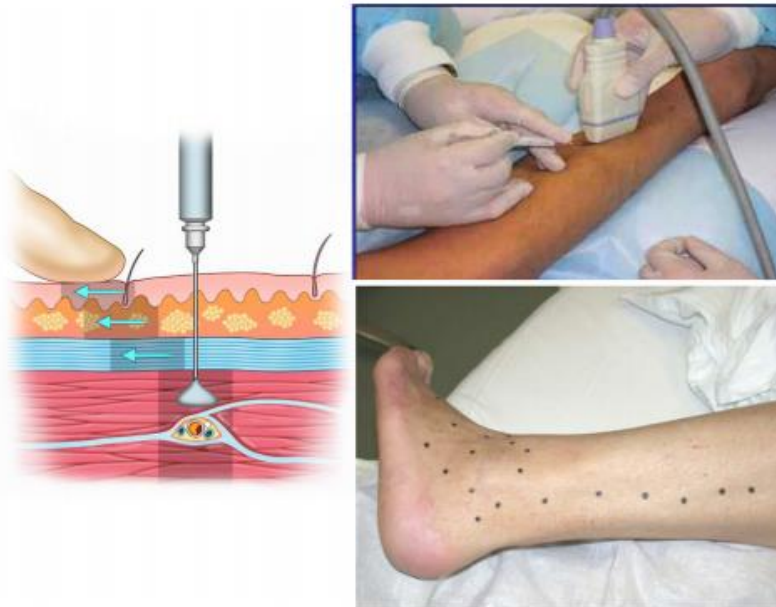
(izvor: Ko SH et Bandyk DF. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2014.10.001>)

Intramuskularnim injekcijama u zahvaćeno tkivo primijenjeno je i testirano nekoliko različitih čimbenika rasta, među njima vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), čimbenik rasta fibroblasta (FGF, *fibroblast growth factor*) i čimbenik rasta hepatocita (HGF, *hepatocyte growth factor*). Potonji se pokazao kao najmoćniji dosad poznati angiogenetski faktor rasta. HGF potiče proliferaciju i migraciju stanica, angiogenezu, morfogenezu i djeluje protuupalno i antiapoptotski. Za sve navedene čimbenike rasta pokazalo se da su sigurni i dobro se podnose, ne uzrokuju angiogenezu izvan ciljnog mjesta djelovanja, kao ni rast tumora niti pogoršavaju dijabetičku retinopatiju (<http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2014.10.001>).

#### **7.6.2. Terapija matičnim stanicama koštane srži**

Slično kao kod primjene vaskularnih čimbenika rasta, i primjenom matičnih stanica koštane srži pokušava se postići stvaranje novih krvnih žila koje bi adekvatno prokrvile kronično ishemično tkivo. Primitivne endotelne prekursorske stanice iz koštane srži imaju sposobnost da se na mjestu aplikacije diferenciraju u endotelne stanice i stanice glatkog mišića te na taj način izravno neovaskulariziraju tkivo. Taj se proces naziva vaskulogeneza. Također se u tom procesu oslobađaju i citokini i vaskularni čimbenici rasta koji dodatno pridonose formaciji novih krvnih žila. Učinak vaskulogeneze jednak je onom angiogeneze – stvaranjem novih krvnih žila poboljšava se dotok kisika i hranjivih tvari u oboljelo tkivo, što na koncu rezultira smanjenjem simptoma kritične ishemije ekstremiteta (bol u mirovanju, cijeljenje ulkusa). (<http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2014.10.001>)





Slika 6. Shema tehnike intramuskularnog injiciranja faktora rasta i matičnih stanica pod kontrolom ultrazvuka. Mjesta injekcije odabrana su na osnovu nalaza angiografije. (izvor: Ko SH et Bandyk DF. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2014.10.001>)

U uporabi je autologni presadak ljudskih matičnih stanica koji se dobiva aspiracijom koštane srži iz ilijačne krste. Ne koriste se matične stanice embrija kako bi se izbjegla etička pitanja vezana uz takvu vrstu terapije.

## 8. PRAĆENJE I PROGNOZA

Postoperativno praćenje bolesnika sa kritičnom ishemijom ekstremiteta sastoji se od periodičnih pregleda u kojima se traga za znakovima povratka bolesti. ACC/AHA smjernice preporučaju da se ti pregledi obavljaju dvaput godišnje. Palpacija perifernih pulseva, određivanje ABI-ja, duplex ultrazvuk i mjerenje vršne sistoličke brzine temeljne su pretrage u procjenjivanju prohodnosti krvnih žila nakon revaskularizacijskog zahvata. Isto tako, nakon revaskularizacijskog je zahvata potrebno uvesti i antitrombotsku ili antikoagulantnu terapiju kako bi se održala prohodnost prenosnica.

Kritična ishemija ekstremiteta javlja se u 1 – 2 % pacijenata koji boluju od periferne arterijske bolesti i koji su stariji od 50 godina. Bez poduzetih terapijskih intervencija koje bi poboljšale perfuziju distalnih tkiva, CLI nezaustavljivo napreduje ka amputaciji ekstremiteta. Govoreći o prognozi, prema ACC/AHA smjernicama, 25 % pacijenata u roku od godine dana izgubit će ud. Još 25 % njih u godinu dana umrijet će od kardiovaskularnih incidenata, koji su uobičajeni u pacijenata sa takvim kompleksnim patoanatomskim supstratom u podlozi. Ostala polovica će ipak preživjeti taj period bez potrebe za amputacijom. (Hirsch et al., 2006.)

## **9. ZAKLJUČAK**

Krajnji stadij periferne arterijske bolesti naziva se kritična ishemija ekstremiteta. Simptomi PAD-a poput intermitentne klaudikacije u određenog broja bolesnika progrediraju pa se tako javlja bol u mirovanju, nastaju ulkusi koji teško cijele, a može doći i do gangrene distalnih dijelova ekstremiteta. U podlozi svega leži uznapredovala aterosklerotska bolest krvnih žila, čije nastajanje podržavaju svojevrsne pošasti današnjice – pušenje, debljina, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes. Pojavnosti kritične ishemije ekstremiteta svakako pridonosi i opći trend starenja stanovništva. Jednom kada je bolest dijagnosticirana, nužno je pristupiti invazivnim zahvatima da se spasi ud. Pri odabiru pacijenata za jedan od dva moguća terapijska smjera – kiruršku revaskularizaciju ili perkutanu intervenciju – uzimaju se u obzir čimbenici poput dobi bolesnika, prisutnih komorbiditeta, postojanja adekvatnog venskog presatka koji može poslužiti u revaskularizaciji ishemičnog uda te ukupno očekivano trajanje života pacijenta. Dio pacijenata ne udovoljava ni kriterijima za kiruršku revaskularizaciju niti kriterijima za perkutanu intervenciju. Stoga se u novije vrijeme traže drugi načini kojima bi se pomoglo takvim pacijentima. Obećavajuća su istraživanja u kojima se u takvih pacijenata primjenjuju vaskularni čimbenici rasta i ljudske matične stanice. Ideja primjene ovakvih agensa je da će oni biti promotori stvaranja novih krvnih žila jednom kada su aplicirani u ishemični mišić. Neovaskularizacijom se tako staje na kraj smanjenom dotoku kisika i hranjivih tvari,

što u konačnici rezultira smanjenjem boli u mirovanju i postepenim cijeljenjem ulkusa. Iako su ta istraživanja obećavajuća, nužno je daljnjim istraživanjima dodatno potvrditi djelotvornost takve terapije kako bi u konačnici Agencija za hranu i lijekove dala zeleno svjetlo za puštanje preparata vaskularnih čimbenika rasta i matičnih stanica na tržište.

Ono što se svim ovim intervencijama pokušava spriječiti jest amputacija ekstremiteta, do koje u razdoblju od godine dana ipak dolazi u četvrtine oboljelih. Prognoze su da će samo polovica bolesnika sa kritičnom ishemijom ekstremiteta preživjeti godinu dana bez kardiovaskularnog incidenta ili amputacije.

## Literatura

1. 2011 WRITING GROUP MEMBERS, 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124:2020.
2. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1925.
3. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007; 32:328.
4. Arsenault KA, McDonald J, Devereaux PJ, et al. The use of transcutaneous oximetry to predict complications of chronic wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2011; 19:657.
5. Banfić Lj. Dijagnostika i liječenje obliterirajuće aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta, hrvatsko izdanje. Zagreb, 2007.
6. Bowers BL, Valentine RJ, Myers SI, et al. The natural history of patients with claudication with toe pressures of 40 mm Hg or less. *J Vasc Surg* 1993; 18:506.
7. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010; 51:5S
8. Brevetti G, Bucur R, Balbarini A, et al. Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9:382.
9. Byrne P, Provan JL, Ameli FM, Jones DP. The use of transcutaneous oxygen tension measurements in the diagnosis of peripheral vascular insufficiency. *Ann Surg* 1984; 200:159.
10. Cao P, Eckstein HH, De Rango P, et al. Management of Critical Limb Ischaemia and Diabetic Foot. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42 Suppl 2:S13-S32

11. Connelly J, Airey M, Chell S. Variation in clinical decision making is a partial explanation for geographical variation in lower extremity amputation rates. *Br J Surg* 2001;88:529-35.
12. Darling RC, Raines JK, Brener BJ, Austen WG. Quantitative segmental pulse volume recorder: a clinical tool. *Surgery* 1972; 72:873.
13. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)*. 2009.
14. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER 3rd, et al. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 21:704.
15. Heintz SE, Bone GE, Slaymaker EE, et al. Value of arterial pressure measurements in the proximal and distal part of the thigh in arterial occlusive disease. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:337.
16. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317.
17. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): Executive summary - A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease). *Circulation* 2006;113:1474-547.
18. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012; 308:1660.
19. Kempczinski RF. Segmental volume plethysmography in the diagnosis of lower extremity arterial occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1982; 23:125.
20. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 92:720.
21. Meadows TA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Ethnic differences in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors in US outpatients with peripheral arterial

- disease: insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Am Heart J* 2009; 158:1038.
22. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1939.
  23. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S:S5.
  24. O'Hare AM, Rodriguez RA, Bacchetti P. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1481.
  25. Pavić P, Uloga Dopplera u planiranju revaskularizacijskoga zahvata u perifernoj arterijskoj bolesti, doktorska disertacija, 2015.
  26. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109:733.
  27. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1555.
  28. Rowe VL, Lee W, Weaver FA, Etzioni D. Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996-2005. *J Vasc Surg* 2009;49:910-7.
  29. Schwartz H, Gatz VL, Little S, et al. Arterial Duplex is the most cost-effective, noninvasive imaging modality before treatment of lower-extremity arterial occlusive disease. *The Journal for Vascular Ultrasound* 2009; 33(2):75–79.
  30. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007; 45:1185.
  31. Singh KP, Sharma AM. Critical Limb Ischemia: Current Approach and Future Directions. *J Cardiovasc Trans Res* 2014;7:437-445.

32. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for critical leg ischemia: a review of effectiveness and optimal patient selection. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(4suppl):S30-5.
33. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;51:230-41.
34. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, et al. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465.
35. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:578
36. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2014.10.001>
37. [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Pad\\_abi.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Pad_abi.jpg)
38. <http://www.jvascsurg.org/action/showFullTextImages?pii=S0741-5214%2813%2901515-2>
39. [http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(13\)01515-2/fulltext#sec3](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(13)01515-2/fulltext#sec3)
40. <http://www.singaporemedicalclinic.com/arterial-diseases-treatment/Critical-Limb-Ischemia-Treatment>
41. <http://www.stemcellclinic.com/main-en/klinika/kletochnaya-terapiya/kriticheskaya-ishemiya-nizhnix-konechnost/?lang=en>
42. [http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search\\_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35](http://www.uptodate.com/contents/classification-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=critical+limb+ischemia&selectedTitle=6%7E35)
43. [http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search\\_result&search=Critical+limb+ischemia&selectedTitle=5~33, posljednji pristup 21.4.2015.](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=Critical+limb+ischemia&selectedTitle=5~33, posljednji pristup 21.4.2015.)
44. [http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search\\_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search_result&search=non+invasive+diagnostics+of+arterial+disease&selectedTitle=1%7E150)

## **Zahvale**

Zahvaljujem se svojem mentoru doc.dr.sc. Mislavu Vrsaloviću na pomoći u izradi ovog diplomskog rada. Hvala i doc.dr.sc. Diani Delić-Brkljačić na korisnim savjetima koje mi je udijelila. Također se zahvaljujem i prof. Mirjani Žeravici koja je u najkraćem mogućem roku lektorirala ovaj diplomski rad. Hvala mojoj obitelji, prijateljima i Domagoju na svesrdnoj podršci.



## **Životopis**

### **OSOBNİ PODACI**

Ime i prezime: Maja Berkarić  
Datum i mjesto rođenja: 19. rujna 1990., Pula  
Adresa: Kujići 23, 52207 Barban  
Telefon: 099 8321 231  
e-mail: [maja.berkaric@gmail.com](mailto:maja.berkaric@gmail.com)

### **OBRAZOVANJE**

2009.-2015. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet  
2005.-2009. Gimnazija Pula  
1999.-2005. Osnovna škola Marčana  
1997.-1999. Osnovna škola Juršići

### **AKTIVNOSTI**

2014.-danas Predsjednica Sportske udruge studenata medicine – SportMEF  
2014. – danas Demonstrator na Katedri za pedijatriju  
2013. – danas Demonstrator na Katedri za internu medicinu  
2013.-2015. Organizacija utrke „162 stube“ i Dana druženja i sporta na Medicinskom fakultetu  
2012. – danas Voditeljica odbojkaške sekcije Medicinskog fakulteta

### **NAGRADE**

2013. Dobitnica Dekanove nagrade za doprinos ugledu fakulteta

### **VJEŠTINE**

- poznavanje rada na računalu
- vozačka dozvola B kategorije

- aktivno poznavanje engleskog (razina C1 - TOEFL score 105) i talijanskog jezika u govoru i pismu
- pasivno poznavanje španjolskog, njemačkog i slovenskog jezika